Lane Medical Library

Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Einfluß von Thorium X auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Ibrahim Valeeff
aus Troisk.

Tag der Promotion: 28. Januar 1927.

Berlin 1927.
Druck von L. Schumacher, N 4.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. G. Arndt
Referent: Prof. F. Gudzent
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. W. His.

Sonderdruck aus „Strahlentherapie“ 1927, Bd. 26. H. 2, S. 363.
(Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien.)

Die biologischen Wirkungen der radioaktiven Substanzen waren in den letzten Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forscherarbeit. Die Untersuchungen sind im gegenwärtigen Zeitmoment zu einem gewissen Abschluß gekommen und in den Lehr- und Handbüchern gut zugänglich niedergelegt (Gudzent, Grundriß zum Studium der Radiumtherapie, Verlag Urban & Schwarzenberg, ferner Lehrbuch der Strahlentherapie desselben Verlages u. a.).

Bei innerlicher Darreichung der radioaktiven Substanzen werden sowohl mit kleinen wie auch mit großen Dosen am mächtigsten und auffälligsten die Blutbildungsstätten und das Blut beeinflußt. Schon $^1/_{1000}$ mg Radiumelement intravenös beim Menschen injiziert, macht eine merkbare Hyperleukocytose. Eine Menge von $^1/_2$ bis 1 mg ist eine tödliche Dosis. Hierbei werden die Blutbildungsstätten fast vollkommen zerstört; es tritt zunächst eine Leukopenie auf, dann verschwinden die weißen Blutzellen bis auf einige Lymphocyten, die sich am widerstandsfähigsten zeigen, vollkommen aus dem Blute.

Die Erythrocyten sind viel widerstandsfähiger. Kleine Dosen können aber auch hier eine Vermehrung herbeiführen, große und tödliche eine Verminderung, aber niemals eine schnelle Zerstörung.

Wegen dieser Blutveränderungen durch radioaktive Substanzen erweckt die Frage das höchste Interesse, in welcher Weise die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen durch die Radiumstrahlen beeinflußt wird. Besonders während der letzten Jahre ist die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten der Gegenstand vielseitiger Studien gewesen. Die meisten Autoren haben ihr eine große diagnostische und prognostische Bedeutung zugeschrieben.

Die Verschiedenheit der Suspensionsstabilität des Blutes bei verschiedenen Krankheiten war schon der antiken griechischen Medizin bekannt. Die crusta sanguinis war damals von großer diagnostischer Bedeutung. In späteren Zeiten sind von vielen Autoren klinische Beob-

achtungen und theoretische Erklärungen über das Wesen dieses Problems mitgeteilt worden. In der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts war diese Frage infolge der Entwicklung der Zellularpathologie fast ganz in Vergessenheit geraten. Erst 1918, nachdem Fårhaeus (11) seine Arbeiten über die Senkungsgeschwindigkeit und ihre Theorie veröffentlicht hatte, erregte dieses Problem wieder großes Interesse. Fårhaeus ist zu dem Ergebnis gelangt, daß die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten bei gesunden Menschen ziemlich konstant und bei Individuen verschiedenen Geschlechts verschieden groß ist. Beim Manne ist sie dreimal so klein wie beim Weibe. Während der Gravidität ist die Senkungsgeschwindigkeit deutlich erhöht, besonders in der zweiten Hälfte nimmt sie zu. Außerdem hat er eine Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit bei verschiedenen pathologischen Zuständen beobachtet, so bei vielen, besonders den von hohem Fieber begleiteten Infektionskrankheiten, bei entzündlichen Prozessen, bei malignen Tumoren und bei manchen Formen von Psychosen. Später erschienen die Mitteilungen von Plaut (26) über seine Beobachtungen bei Psychosen und Nervenkranken. Er hat eine deutliche Senkungsbeschleunigung bei Paralyse, Dementia praecox, Epilepsie, Lues und Arteriosklerose gefunden. Runges(30) Untersuchungen an Geisteskranken haben ähnliche Resultate ergeben. Popper-Wagner (27) hat sehr oft Senkungsbeschleunigung bei Lues gefunden. Sie zeigte sich besonders ausgesprochen bei seropositiver Kinderlues. Linzenmeier (19, 20) und auch Schemansky (31) haben durch eine ganze Reihe von Untersuchungen die Angaben von Fårhaeus über die Senkungsbeschleunigung bei der Gravidität bestätigt. Sehr vielen Autoren verdanken wir Mitteilungen über ihre Beobachtungen der Senkungsbeschleunigung bei der Lungentuberkulose. Hier sind die Arbeiten von Frisch, Starlinger (13), Freund-Henschke (12) Dreifuss, Hecht (19) und Westergren (35) zu nennen. Alle diese Autoren haben bei fast sämtlichen Fällen, die sie untersucht haben, eine mehr oder weniger deutlich ausgesprochene Senkungsbeschleunigung gefunden. Der Reaktionsausschlag vergrößerte sich stets im engsten Zusammenhange mit der Aktivität und der Ausbreitung des Prozesses. Westergren hat bei mehr als 3000 Fällen von Lungentuberkulose Senkungsproben gemacht. Auf Grund seiner Untersuchungen an einem so umfangreichen Material bezeichnete er die Senkungsbeschleunigung bei Tuberkulose als eine bedeutungsvolle Erscheinung von diagnostischem und prognostischem Wert. Derselbe Verfasser hat seine Beobachtungen bei einigen akuten Infektionskrankheiten veröffentlicht. So hat er bei vielen Fällen von Influenza epidemica, Angina tonsillaris und akuter Lungenentzündung Senkungs-

beschleunigung gefunden. Bei unkomplizierten Fällen der genannten Infektionskrankheiten hat er am ersten und zweiten Tage der Erkrankung in der Regel ziemlich normale Werte gefunden. Erst später trat eine Senkungsbeschleunigung auf und erreichte das Maximum nach Abfall des Fiebers. Über den Parallelismus zwischen Fieber und Senkungsbeschleunigung, auf den schon Fårhaeus hingewiesen hat, sagt Westergren, daß die Senkungsbeschleunigung oft eine Begleiterscheinung des Fiebers ist. Aber es sind Fälle beobachtet worden, wo bei fieberlosen Kranken hohe Senkungszahlen gefunden wurden. Umgekehrt lassen sich aber auch bei hochfiebernden Organismen normale Werte feststellen. Außer verschiedenen Krankheitszuständen üben auch manche spezifische und unspezifische Eingriffe einen Einfluß auf die Senkungsreaktion aus. Dies hat Westergren sowohl nach Schutzpockenimpfung als auch nach Tuberkulininjektion beobachtet. Schon die Einspritzung von einer so geringen Menge von Tuberkulin, daß danach weder Fieber noch eine allgemeine Reaktion des Organismus entsteht, ruft eine deutliche Senkungsbeschleunigung hervor. W. und H. Löhr (22) haben nach der intramuskulären Injektion von artfremdem Eiweiß nach 2—3 Stunden deutliche Senkungsbeschleunigung beobachtet. Nach der intravenösen Injektion trat die Beschleunigung schon nach einer Stunde auf. Westergren hat nach der intramuskulären Blutinjektion dieselbe Wirkung gesehen. Büschers (7) Untersuchungen haben gezeigt, daß nach der intravenösen Injektion von Adrenalin eine Beschleunigung, nach Pilocarpin eine Verlangsamung auftritt. H. Löhr (23) hat nicht nur nach Adrenalin, sondern auch nach Pilocarpin eine Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit beobachtet. Fårhaeus hat auch nach Operationen und Frakturen Untersuchungen vorgenommen und dabei Senkungsbeschleunigung gefunden. Später gelangte Löhr zu demselben Resultat.

Über den Einfluß von Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Blutsenkung stehen uns die Ergebnisse der Forschungen von Riese (28), von Mikulicz-Radecki und Gragert (14) zur Verfügung. Riese gibt an, daß im Anschluß an die Röntgen- und Radiumbestrahlung eine Verlangsamung der pathologisch beschleunigten Sedimentierung der Erythrocyten auftritt. von Mikulicz-Radecki (24) hat bei 54 Fällen von intensiver Durchstrahlung des kleinen Beckens Senkungsproben gemacht. In den meisten Fällen hat er unmittelbar nach der Bestrahlung, schon nach 5 Stunden, deutliche Senkungsverlangsamung beobachtet. Aber diese Verlangsamung hielt nicht lange an, und am 2.—3. Tage ging sie in eine Beschleunigung über. Bei manchen Fällen blieb die Senkungsgeschwindigkeit unverändert oder wurde sofort nach der Bestrahlung beschleunigt. Bei den nachbestrahlten Fällen stieg die Senkungs-

geschwindigkeit in den ersten Wochen. Nach ungefähr 5 Wochen ging sie wieder zur Norm zurück. Dieser Zustand hielt an, vorausgesetzt, daß kein Rezidiv auftrat. von Mikulicz-Radecki meint, daß nur die Wirkung unmittelbar nach der Bestrahlung als Beeinflussung der Senkungsreaktion durch Röntgenstrahlen anzusehen ist. Er hat Versuche mit der Bestrahlung des Blutes in vitro gemacht und dabei eine Verlangsamung unmittelbar nach der Bestrahlung festgestellt. Gragert dagegen erklärt, daß er in der Mehrzahl der von ihm untersuchten Fälle eine senkungsbeschleunigende Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen wahrgenommen hat. Die Verschiedenheit dieser Angaben läßt sich vielleicht darauf zurückführen, daß diese Beobachtungen bei solchen pathologischen Zuständen angestellt wurden, die schon an sich und außerdem in ihrem Verlauf Veränderungen der Senkungsreaktion bewirken könnten. Noch andere klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen mit Bezug auf diese Frage habe ich in der Literatur nicht finden können.

Neben diesen klinischen und experimentellen Beobachtungen sind viele Arbeiten über die Theorie der Senkungsgeschwindigkeit und die senkungsfördernden und hemmenden Faktoren veröffentlicht worden. Als Hauptursache der erhöhten Senkungsgeschwindigkeit betrachtet Fårhaeus die Agglutination der roten Blutkörperchen. Er hat bewiesen, daß die roten Blutkörperchen elektrisch negativ geladen sind. Ferner ist er zu der Überzeugung gelangt, daß die elektrische Ladung der Erythrocyten beim Manne stärker als beim Weibe und noch stärker als beim schwangeren ist. Nach seiner Ansicht hängt die Stabilität einer Zellensuspension davon ab, ob die elektrische Ladung der Partikelchen auf einer gewissen Höhe erhalten wird. Während der Gravidität und ebenso während der Dauer pathologischer Zustände wird die Ladung der Erythrocyten herabgesetzt. Die Folge dieser Herabsetzung der Ladung ist die Agglutination der roten Blutkörperchen und im Anschluß daran eine Beschleunigung der Senkung. Worauf ist aber diese Ladungsherabsetzung zurückzuführen. Nach Fårhaeus ist die wesentlichste Ursache derselben im Plasma zu suchen. Im Plasma entstehen unter gewissen Umständen Substanzen, die eine ladungsherabsetzende Wirkung auf die Erythrocyten ausüben. Diese Substanzen scheinen gewisse Eiweißkörper des Plasmas zu sein. Fårhaeus hat bei Fällen mit pathologisch beschleunigter Senkungsreaktion im Plasma eine Vermehrung der Globuline, besonders des Fibrinogens, festgestellt. Außerdem hat er durch Versuche bewiesen, daß eine reine Fibrinogenlösung eine sehr starke, eine Serumglobulinlösung eine schwächere und eine Serumalbuminlösung eine ganz geringe Agglutination der roten Blutkörperchen bewirkt. Es gelang ihm auch, den Parallelismus zwischen

der Konzentration der betreffenden Eiweißkörper und der Steigerung der Senkungsreaktion festzustellen.

Linzenmeier (20) hat nach der Ausschüttelung des Plasmas mit Stoffen, welche positiv geladene Teilchen absorbieren, eine Verstärkung der negativen Ladung der Erythrocyten und eine Beschleunigung der Senkung beobachtet. Höber gibt an, daß nach einem Zusatz von Kationen die roten Blutkörperchen entladen werden und sich zu Klumpen zusammenballen. Durch dieses Zusammenballen der Erythrocyten wird die Reibungsfläche verkleinert und eine schnellere Senkung hervorgehoben. Auch Höber (16) vertritt die Ansicht, daß die ladungsändernde Wirkung auf die Erythrocyten hauptsächlich von den Globulinen herrührt. Im Plasma ist die Flockungstendenz der Globuline größer als die der Albumine. Während der Schwangerschaft und ebenso zur Zeit mancher Krankheiten findet eine Vermehrung der Globuline im Blute statt. Die Globuline werden von den Erythrocyten absorbiert und treten infolgedessen an die Stelle der Albumine. Dadurch wird die Flockungstendenz der Erythrocyten verstärkt.

Bechold-Reiner (5) hatte sich bei seinen Versuchen das Ziel gesetzt, eine Beziehung zwischen dem stalagmometrischen Quotient und der Senkungsreaktion zu finden. Er nahm 3 Blutproben und setzte zu der ersten pathologische Urinbestandteile und zu der zweiten Normalurinbestandteile hinzu; die dritte, die als Kontrolle dienen sollte, ließ er ohne Zusatz. Das Resultat dieser Beobachtungen war, daß die normalen Urinbestandteile die Senkungsgeschwindigkeit vermindern, während die pathologischen sie vergrößern. Aus diesen Versuchen schließt er, daß die Stalagmone, Eiweißabbauprodukte, eine agglutinierende Wirkung auf die Erythrocyten ausüben. Er hat auch bei schwangeren und pathologischen Fällen eine sehr enge Beziehung zwischen St.Q. und Senkungsreaktion beobachtet. Auch Schemansky (31) hat vergleichende Untersuchungen zwischen St.Q. und Senkungsreaktion gemacht. Er fand bei 70% der untersuchten Fälle einen gewissen Parallelismus. Starlinger (33) hat frühere Angaben durch zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen mit Bezug auf den Parallelismus zwischen dem Fibrinogehalt und der Senkungsbeschleunigung bestätigt. Nach seiner Meinung ist die verminderte Suspensionsstabilität und die erhöhte Agglutination der Erythrocyten auf die Absorption von grob-dispersen Eiweißabbauprodukten zurückzuführen. Fibrinogen stellt demnach beim Abbau des Organeiweißes die erste Stufe der höchstmolekulären Eiweißkörper des Blutes dar. Bei erhöhtem Zellzerfall findet immer eine Fibrinogenvermehrung statt. Aus diesen Beobachtungen schließen Starlinger und Frisch, daß die Senkungsreaktion als Maß für den Zellverfall im Organismus angenommen werden kann.

Westergren hat gleichzeitig Untersuchungen des Totaleiweißes, der Globuline und der Senkungsgeschwindigkeit angestellt. Fast ausnahmslos gelang es ihm, den Zusammenhang nachzuweisen. Es war ihm möglich, bei den meisten Fällen von Tuberkulose gleichzeitig Globulinvermehrung und Senkungsbeschleunigung festzustellen, während er bei Leberinsuffizienz und Kachexie Globulinverminderung und Senkungsverlangsamung beobachtete.

So sehen wir, daß die Angaben der meisten Forscher über die Bedeutung des Fibrinogengehaltes im Plasma die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten übereinstimmen. Auch die anderen Eigenschaften des Blutes scheinen nicht ohne Einfluß zu sein. So wird von vielen Autoren auf die Bedeutung der Zahl der Erythrocyten hingewiesen. Fårhaeus hat mit Blutmischungen aus Erythrocyten und Plasma mit verschiedenen Erythrocytenkonzentrationen Senkungsproben gemacht. Er hat dabei beobachtet, daß eine Vermehrung bzw. Verminderung der Erythrocyten eine deutliche Senkungsbeschleunigung bzw. -verlangsamung hervorruft. Westergren hat Versuche mit künstlich vermehrten und verminderten Erythrocyten wiederholt und dabei den Einfluß der Erythrocytenzahl bestätigt. Nach seinen Angaben tritt die Wirkung am deutlichsten bei stärkeren Senkungsreaktionen zu Tage. Ferner hat er bei manchen klinischen Beobachtungen diese Beziehung zwischen der Erythrocytenzahl und der Senkungsreaktion gefunden. So zeigte sich zum Beispiel stets eine ausgesprochene Senkungsverlangsamung bei Polycythaemia vera und häufig eine beschleunigte Senkung bei Anämien. Bei Anämien hat er manchmal niedrigere Zahlen gesehen, als man erwarten konnte. Er behauptet, daß während gewisser pathologischer Zustände ein besonderer Faktor hinzutreten kann. Er gebraucht dafür die Bezeichnung spezifische Aggregabilität der Erythrocyten. Die Angaben über den Einfluß der chemischen Eigenschaften der Erythrocyten auf die Senkungsreaktion weichen oft voneinander ab. E. Abderhalden (1) hat bei verschiedenen Tieren die Blutsedimentierung untersucht. Er fand, daß nahverwandte Tiere eine ähnliche Senkungsgeschwindigkeit besitzen. Nach seiner Meinung sind jedoch Beziehungen zu chemischen Eigenschaften der Erythrocyten nicht vorhanden. So weist er auf die Verschiedenheit der Senkungsgeschwindigkeit beim Pferde, beim Schwein und beim Kaninchen hin, obgleich die Erythrocyten bei den genannten Tieren gewisse ähnliche chemische Eigenschaften haben. Vorschütz (36) hat den Eiweißgehalt der Erythrocyten bei Tieren mit physiologisch verschiedener Senkungsgeschwindigkeit untersucht. Er ist dabei zu dem Ergebnis gelangt, daß bei den Erythrocyten gleichzeitig ein höherer Nukleoproteingehalt und eine vermehrte Senkungsgeschwindigkeit vorkommen.

Eigene Untersuchungen.

Bei meinen Versuchen habe ich Senkungsproben nach der Methode Westergren gemacht. Da diese Methode in der letzten Zeit eine sehr große Verbreitung gefunden hat und in weiten medizinischen Kreisen bekannt ist, will ich hier von einer genauen Beschreibung des dazu gehörigen Apparates absehen und nur die Hauptpunkte der Methode kurz erwähnen.

Das Blut wird durch Punktion mit der Spritze aus der Vene (beim Kaninchen aus der Ohrvene) entnommen und dabei zur Verhinderung der Gerinnung eine 3,8%ige Lösung von Natrium citricum benutzt. Die Mischung von Blut und Citratlösung vollzieht sich im Verhältnis von 100 : 20. Die Senkungszahlen werden nach 1, 2 und 24 Stunden abgelesen. Bei jedem Kaninchen habe ich, bevor ich die Injektion von Thorium X vornahm, die Senkungsgeschwindigkeit festgestellt. Nach der Injektion habe ich die Senkungsproben zunächst nach 24 Stunden, später im Laufe der ersten 8 Tage jeden Tag und schließlich erst nach 3—4 Tagen wiederholt. Bei den Fällen, die nach der Injektion von Thorium X eine deutliche Senkungsbeschleunigung zeigten, habe ich die Untersuchung so lange fortgesetzt, bis die Beschleunigung auf die Norm zurückging, oder Exitus eintrat. Bei jeder Senkungsprobe habe ich gleichzeitig den Hämoglobingehalt sowie die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten festgestellt. Da die qualitative Veränderung des Blutbildes nach der Einwirkung von radioaktiven Substanzen auch sehr viel Interesssantes bietet, habe ich bei jedem Versuche gleichzeitig Ausstriche und Differenzialzählungen gemacht. Das Gewicht der Tiere habe ich immer genau kontrolliert. Alle Tiere befanden sich in den gleichen äußeren Verhältnissen und erhielten dieselbe Nahrung. Unter den Kaninchen, die ich zu meinen Versuchen gebraucht habe, waren auch Weibchen. Irgend welche Unterschiede in der Senkungsgeschwindigkeit zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht ließen sich nicht konstatieren. Wie bereits früher einige Forscher angegeben haben, ist die Senkungsgeschwindigkeit bei den Kaninchen sehr gering. Bei den Senkungsproben vor der Injektion war in den meisten Fällen die Senkungsgeschwindigkeit nach 1 Stunde 1,5 mm, höchstens 2 mm, nach 2 Stunden 2—3 mm und nach 24 Stunden 12—18 mm. Nur bei einem Kaninchen war schon vor der Injektion die Senkungszahl nach 24 Stunden auffallend hoch, nämlich 31 mm. Bei demselben Kaninchen ging 24 Stunden nach der Injektion von Thorium X die Senkungsgeschwindigkeit bis auf 15 mm zurück. Später setzte dann von neuem eine starke Beschleunigung ein. Eine solche vorübergehende Verlangsamung habe ich bei keinem anderen Fall beobahtet. Deswegen könnte man meiner Meinung nach annehmen, daß die Senkungsgeschwindigkeit bei diesem

Kaninchen aus irgend welchen anderen Gründen schon vorher beschleunigt war und darauf so lange zurückging, bis die Wirkung des Thorium X einen Einfluß ausgeübt hat.

Ich habe mit Injektionen von großen Dosen von Thorium X angefangen. Bei dem ersten Kaninchen wurde 1500 e.st.E. (0,3 mg Thorium X) intramuskulär eingespritzt. Nach den Angaben, die andere Forscher über die Ergebnisse ihrer Untersuchungen veröffentlicht haben, hätte man darauf gefaßt sein können, daß das Tier nach dieser Dosis sehr schwer geschädigt und sogar zugrunde gehen würde. Aber das war nicht der Fall. Die schädigende Wirkung des Thorium X war jedoch unverkennbar. Abgesehen von einer erheblichen Leukopenie trat eine, wenn auch nicht sehr bedeutende Gewichtsabnahme und eine ausgesprochene Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit ein. Diese Erscheinungen gingen allmählich zurück und nach ungefähr 4 Wochen war das Tier vollständig wiederhergestellt.

Bei dem zweiten Kaninchen habe ich 2500 e.st.E. (0,5 mg Thorium X) eingespritzt. Die Erscheinungen und das Endergebnis unterscheiden sich kaum von dem ersten Fall. Erst das dritte Kaninchen ging nach der intravenösen Injektion von 5000 e.st.E. (1 mg Thorium X) in 4 Tagen zu Grunde. Diesen Versuch habe ich noch einmal wiederholt, um die Erscheinungen genauer zu beobachten. In diesem Falle trat Exitus erst am 7. Tage ein. Nachdem ich so den Einfluß von großen schädigenden und tödlichen Dosen festgestellt hatte, ging ich zu ganz kleinen Dosen von Thorium X über. Zu Anfang habe ich eine Dosis von 50 e.st.E. gebraucht, und diese so lange weiter gesteigert, bis sich unzweifelhaft eine deutliche Beeinflussung der Senkungsreaktion wahrnehmen ließ.

Anschließend will ich jeden Versuch im einzelnen kurz besprechen und die Tabelle mit den Senkungszahlen, dem Hämoglobingehalt und den Zahlen der Erythrocyten und Leukocyten hinzufügen.

Kaninchen 1.

Männchen, Gewicht 3570 g, Dosis 1500 e.st.E., intramuskulär eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion													
		4 Std.	24 Std.	2 T.	3 T.	4 T.	5 T.	7 T.	8 T.	10 T.	11 T.	15 T.	19 T.	24 T.	28 T.
S.G. in mm 1 Std.	1,5	1,5	1,5	3	5	4	4	5	4,5	4	4	5	2,5	1,5	1,5
S.G. in mm 2 Std.	3	2,5	2,5	7,5	13	10	9	12	9	11	10	12	4,5	2,5	3
S.G. in mm 24 Std.	31	30	15	80	92	85	82	93	90	80	82	83	47	28	17
Hb. (in %)	66	68	70	65	60	55	57	60	56	58	62	60	64	65	65
Er. (in Mill.)	5,3	7,0	6,9	5,4	5,1	4,7	4,8	4,8	4,8	4,9	5,1	4,6	5,3	5,5	5,2
Leukoc. . .	8400	11 600	10 800	5400	3200	3600	2800	2500	2400	2200	3100	2900	3250	6500	7800

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß die Senkungsgeschwindigkeit 4 Stunden nach der Injektion noch ganz unbeeinflußt bleibt. Die Zahl der Leukocyten und der Erythrocyten nimmt erheblich zu, der Hämoglobingehalt dagegen steigt nur sehr wenig an. Am zweiten Tage bleiben die Senkungszahlen nach 1 und ebenso nach 2 Stunden immer noch unverändert. Aber die Senkungsgeschwindigkeit nach 24 Stunden vermindert sich um die Hälfte. Dies war, wie ich schon vorher erwähnt habe, der einzige Fall, bei dem mir eine solche vorübergehende Senkungsverlangsamung begegnet ist. Erst am 3. Tage zeigt sich eine deutliche Senkungsbeschleunigung, die von einer gleichzeitig auftretenden bedeutenden Verminderung der Zahl der Leukocyten begleitet ist. Die hohen Senkungszahlen bleiben, abgesehen von kleinen Schwankungen, bis zum 19. Tage in ungefähr derselben Höhe. Nachher gehen sie ziemlich rasch herunter und am 25. Tage haben wir normale Werte. Gleichzeitig mit dem Zurückgehen der Senkungsbeschleunigung beginnt die Zahl der Leukocyten zuzunehmen. Ein Zusammenhang zwischen dem Hämoglobingehalt, der Zahl der Erythrocyten und der Senkungsbeschleunigung läßt sich aber nicht feststellen.

Was den allgemeinen Zustand des Tieres betrifft, so waren die Erscheinungen wider Erwarten unbedeutend. In den ersten 2 Wochen nach der Injektion hat es im ganzen 120 g abgenommen. Es machte keinen besonders kranken Eindruck, blieb lebhaft und nahm die Nahrung wie sonst auf.

Kaninchen 2.
Gewicht 3720 g, Dosis 2500 e.st.E., intramuskulär eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion										
		4 Std.	24 Std.	2 T.	3 T.	5 T.	6 T.	7 T.	9 T.	12 T.	15 T.	20 T.
S.G. in mm 1 Std.	1	1	2	2,5	2	2	2,5	2	2	1,5	1	1
S.G. in mm 2 Std.	2	2	4	4	4	3,5	3,5	3	3	2,5	2	2
S.G. in mm 24 Std.	12	14	35	48	44	40	38	30	23	25	17	15
Hb. (in %) . .	70	75	73	68	68	69	70	70	71	69	71	70
Er. (in Mill.) .	5,7	6,7	6,4	5,6	5,8	5,9	5,9	5,7	5,8	5,6	5,9	5,5
Leukoc.	9300	12450	10600	6550	4500	4600	3350	3500	3800	4250	5200	6800

Auch in diesem Falle macht sich 4 Stunden nach der Injektion keine Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit bemerkbar. Die Zahlen der Erythrocyten und Leukocyten sind gestiegen, auch hier hat der Hämoglobingehalt sehr wenig zugenommen. Aber bei diesem Falle tritt schon am 2. Tage die Senkungsbeschleunigung ein. Die Zahlen der Erythrocyten und Leukocyten, die gestiegen waren, fangen an abzunehmen. Trotz der größeren Dosis waren sowohl die Senkungsbeschleunigung als auch Leukopenie bei diesem Kaninchen noch geringer

als bei dem ersten und hielten kürzere Zeit an. Am 20. Tage ergaben sich schon ganz normale Senkungszahlen. Die Gewichtsabnahme betrug im ganzen nur 90 g und der allgemeine Zustand wies keine besonderen Veränderungen auf.

Kaninchen 3.

Männchen, Gewicht 3410 g, Dosis 5000 e.st.E., intravenös eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion			
		4 Std.	24 Std.	3 Tage	4 Tage
S.G. in mm 1 Std.	1	1	1,5	21	Exitus!
S.G. in mm 2 Std.	2	2	3,5	50	
S.G. in mm 24 Std.	14	17	28	107	
Hb. (in %)	70	72	74	73	
Er. (in Mill.)	5,7	6,1	7,0	6,6	
Leukocyten	10 000	12 400	12 850	400	

Auch hier fehlt die Senkungsbeschleunigung 4 Stunden nach der Injektion. Auch nach 24 Stunden erfolgte keine besonders hervortretende Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit. Am 3. Tage war ich verhindert, die Untersuchungen zu wiederholen. Am 4. Tage fand ich, daß sich das Bild sehr stark verändert hatte. Ich stellte eine gewaltige Senkungsbeschleunigung fest. Die Senkungszahlen stiegen nach 1 und 2 Stunden um mehr als das Zehnfache im Vergleich zur Norm. Die Leukocytenzahl war außerordentlich herabgesetzt. Dagegen war die Zahl der Erythrocyten und ebenso der Hämoglobingehalt höher als normal geblieben. Das Tier sah sehr krank aus. Die Atmung war beschleunigt. An Gewicht hatte es 450 g verloren. Am nächsten Tage war das Tier früh morgens schon tot.

Diesen letzten Versuch habe ich, weil ich eine Unterbrechung der Beobachtungen nicht hatte vermeiden können, noch einmal wiederholt.

Kaninchen 4.

Männchen, Gewicht 3150 g, Dosis 5000 e.st.E., intravenös eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion						
		4 Std.	24 Std.	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage	6 Tage
S.G. in mm 1 Std.	1,5	2	2	3	4	18	28	42
S.G. in mm 2 Std.	2,5	3	4	5	7	44	59	95
S.G. in mm 24 Std.	16	20	32	45	78	120	150	170
Hb. (in %)	58	61	58	55	54	52	49	30
Er. (in Mill.)	4,8	5,2	4.9	4,6	4,6	4,2	4,0	2,7
Leukocyten	8450	9600	8650	2550	1100	500	?	?

Dieses Mal tritt deutliche Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit am 2. Tage ein und schreitet immer weiter fort. Am 6. Tage sind die

Senkungszahlen nach 1 und 2 Stunden um mehr als das Zwanzigfache gestiegen. Die Zahl der Erythrocyten steigt zuerst etwas an, beginnt aber vom 3. Tage an wenig, aber immer fortschreitend abzunehmen. Am 3. Tage tritt plötzlich eine Leukopenie ein und am 6. Tage verschwinden alle Leukocyten aus dem Blute. Nur im Ausstrich habe ich einige Leukocyten gefunden. Am 7. Tage befand sich das Tier schon früh morgens in Agonie. Die Atmung war sehr beschleunigt und kurz. Die Pupillen waren stark erweitert. An diesem Tage ist es mir nicht mehr gelungen, durch Venenpunktion Blut abzunehmen. Ich habe darauf das Herz punktiert und auf diese Weise das nötige Quantum Blut bekommen. Das Blut war sehr dünnflüssig und sah sehr dunkel aus. Kurz danach verendete das Tier.

Wenn wir diese vier Versuche miteinander vergleichen, so fällt uns die große Ähnlichkeit in den Erscheinungen auf. Bei keinem der vier Fälle macht sich unmittelbar nach der Injektion irgend welche Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit bemerkbar. Erst am 2. und 3. Tage läßt sich eine Beschleunigung feststellen, welche dann noch weiter zunimmt. Unmittelbar nach der Injektion steigt die Erythrocytenzahl an, geht jedoch nachher wieder zurück. Diese vorübergehende Erythrocytose hat keinen Einfluß auf die Senkungsgeschwindigkeit. Es ist sehr auffallend, daß bei sämtlichen Versuchen die höchste Senkungsgeschwindigkeit zusammen mit Leukopenie vorkommt. Bei den Fällen 1 und 2 stellt sich die Abnahme der Senkungsbeschleunigung gleichzeitig mit dem Aufhören der fortschreitenden Leukopenie ein. Diese Erscheinung kann nicht auf reinem Zufall beruhen. Meiner Ansicht nach ist sie nicht bedeutungslos. Die Annahme, daß die Leukocytenzahl an sich die Senkungsgeschwindigkeit irgendwie physikalisch beeinflussen könnte, erscheint mir sehr unwahrscheinlich. Dafür ist sie zu gering im Verhältnis zu der Zahl der roten Blutkörperchen. Außerdem wird bei den Infektionskrankheiten, bei welchen Leukocytose sowohl als Leukopenie vorkommen, fast immer die Senkungsbeschleunigung beobachtet. Bei diesen Versuchen ist die Veränderung der Leukocytenzahl insofern sehr wichtig, als sie uns auf die außerordentliche Wirkung des Thorium X auf das Knochenmark aufmerksam macht. Die Leukopenie kann direkt als Maß für die Zerstörung des Knochenmarkes gelten. Wenn wir die enge Beziehung, welche zwischen der Leukopenie und der Senkungsbeschleunigung einerseits, den Differenzialblutbildern und dem Senkungsbefund andererseits besteht, im Zusammenhang betrachten, so können wir wohl zu der Schlußfolgerung kommen, daß als Hauptursache der Senkungsbeschleunigung nach der Wirkung von großen Dosen Thorium X die Schädigung des Knochenmarkes anzusehen ist.

Daß es eine direkte ladungsändernde Einwirkung des Thorium X auf die Erythrocyten gibt, erscheint mir zweifelhaft. Dagegen spricht die Tatsache, daß nach der intravenösen Injektion einer so großen Dosis wie 5000 e.st.E. nach 4 Stunden noch keine Änderung der Senkungsreaktion eintritt. Auch nach 24 Stunden ist sie noch nicht sehr bedeutend. Außerdem ist die beschleunigte Senkung von längerer Dauer als die Aktivität des Thorium X. Noch ein anderer Faktor kann einen gewissen Einfluß auf die Senkungsgeschwindigkeit ausgeübt haben. Das ist die Schädigung des Gefäßsystems. Die Sektion lieferte den Beweis für starke Hyperämie aller Organe und ausgedehnte Blutungen im Darm. Sowohl durch die Verlangsamung der Zirkulation in den erweiterten Gefäßen als auch durch die abnorme Durchlässigkeit der geschädigten Kapillaren kann eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung und der Konzentration des Plasmas eintreten. Aus den Angaben einer großen Anzahl von Forschern haben wir entnehmen können, eine wie hohe Bedeutung den Eigenschaften des Plasmas für die Senkungsreaktion beizumessen ist.

Ich möchte hier die Beschreibung von 2 Versuchen mit kleinen Dosen von Thorium X folgen lassen.

Kaninchen 5.

Weibchen, Gewicht 3200 g, Dosis 50 e.st.E., intramuskulär eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion			
		4 Std.	24 Std.	3 Tage	6 Tage
S.G. in mm 1 Std.	1,5	1,5	1	1,5	1,5
S.G. in mm 2 Std.	2,5	3	2,5	3	2,5
S.G. in mm 24 Std.	17	20	15	18	16
Hb. (in %)	60	60	62	61	63
Er. (in Mill.)	5,1	5,2	6,4	5,1	5,4
Leukocyten	10 700	11 750	10 500	9600	9800

Kaninchen 6.

Männchen, Gewicht 3150 g, Dosis 250 e.st.E., intramuskulär eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion			
		4 Std.	24 Std.	3 Tage	6 Tage
S.G. in mm 1 Std.	2	1,5	1,5	2	1,5
S.G. in mm 2 Std.	3	2,5	3	3	3
S.G. in mm 24 Std.	18	16	21	22	19
Hb. (in %)	68	68	67	70	69
Er. (in Mill.)	5,6	5,8	5,9	6,3	6,0
Leukocyten	7900	9100	8950	7750	8100

Bei diesen beiden Versuchen ergab sich im Laufe von 6 Tagen fast gar keine Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit. Auch das gesamte Blutbild, außer unmittelbar nach der Injektion eintretender und schnell zurückgehender Leukocytose, blieb fast unverändert.

Dann unternahm ich noch einen Versuch, bei dem ich die doppelte Dosis in Anwendung brachte.

Kaninchen 7.
Weibchen, Gewicht 2550 g, Dosis 500 e.st.E., intramuskulär eingespritzt.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion					
		4 Std.	24 Std.	2 Tage	3 Tage	6 Tage	10 Tage
S.G. in mm 1 Std.	1	1	2	3,5	3	2	1,5
S.G. in mm 2 Std.	2	2	3,5	6	5	3	2,5
S.G. in mm 24 Std.	15	18	29	45	23	24	21
Hb. (in %) . . .	71	72	71	70	67	68	72
Er. (in Mill.) . . .	5,9	6,4	6,2	6,0	5,4	5,5	5,7
Leukocyten . . .	8800	9400	8900	6850	5050	4250	6080

Hier tritt die Wirkung des Thorium X wieder auf. Die Veränderungen der Senkungsgeschwindigkeit und die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten zeigen im ganzen eine große Ähnlichkeit mit denen der beiden ersten Versuche, ein Unterschied besteht nur insofern, als die Erscheinungen weniger ausgesprochen sind und schneller vorübergehen.

Außer mit der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten habe ich mich noch mit den Veränderungen des leukocytären Blutbildes beschäftigt. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen will ich hier kurz erwähnen. Zu diesem Zweck ziehe ich zu den ersten 4 Fällen noch den letzten heran, bei dem die Veränderungen des Differenzialblutbildes am deutlichsten ausgesprochen waren.

Kaninchen 1. Dosis 1500 e.st.E.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion													
		4 Std.	24 Std.	2 T.	3 T.	4 T.	5 T.	7 T.	8 T.	10 T.	11 T.	15 T.	19 T.	24 T.	28 T.
Zahl d. Leuk.	8400	11600	10850	5462	3200	3600	2800	2500	2400	2200	3100	2900	3250	6500	7800
B. (in Prozenten)	2,5	1	1,5	2	1	—	—	1	—	1	—	—	1	4	2
E. (in Prozenten)	2,5	2	2,5	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
M. (in Prozenten)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
J. (in Prozenten)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—
St. (in Prozenten)	—	5	3	2	1	3	3	2	3	5	4	3	4	7	6
S. (in Prozenten)	59	64	68	60	45	53	42	38	42	48	54	54	58	47	55
L. (in Prozenten)	27	24	20	29	43	36	49	51	48	41	35	40	33	35	29
Mon. (in Prozenten)	9	7	5	6	9	8	6	8	7	4	7	3	4	5	7

Kaninchen 2. Dosis 2500 e.st.E.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion										
		4 Std.	24 Std.	2 T.	3 T.	5 T.	6 T.	7 T.	9 T.	12 T.	15 T.	20 T.
Zahl d. Leuk.	9300	12450	10600	6550	4500	4600	3350	3800	4200	5200	6800	—
B.	7	2	4	2	1	1	—	—	1	—	—	—
E.	3	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
M.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
J.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
St.	2	—	—	—	2	2	3	5	3	4	5	—
S.	58	56	66	50	51	43	34	38	45	47	54	—
L.	26	31	22	40	39	46	55	50	44	43	34	—
Mon.	7	8	7	7	7	8	8	7	7	6	7	—

(in Prozenten)

Kaninchen 3. Dosis 5000 e.st.E.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion		
		4 Std.	24 Std.	3 Tage
Zahl d. Leuk.	10 000	12 400	12 850	400
B.	4	3	—	—
E.	3	2	2	—
M.	—	—	—	—
J.	—	—	2	—
St.	4	9	8	3
S.	58	71	77	29
L.	24	13	8	66
Mon.	7	3	3	2

(in Prozenten)

Kaninchen 4. Dosis 5000 e.st.E.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion						
		4 Std.	24 Std.	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage	6 Tage
Zahl d. Leuk.	8400	9600	8650	2500	1100	500	?	?
B.	3	1	—	—	—	—	Im Ausstrich sind nur ein Paar Lymphocyten vorhanden	
E.	1	—	—	—	—	—		
M.	—	—	—	1	1	—		
St.	4	21	9	5	2	—		
S.	52	56	57	53	12	5		
L.	32	18	30	40	85	93		
Mon.	8	4	3	1	1	2		

(in Prozenten)

Kaninchen 7. Dosis 500 e.st.E.

	Vor der Injektion	Nach der Injektion					
		4 Std.	24 Std.	2 Tage	3 Tage	6 Tage	10 Tage
Zahl d. Leuk.	8800	9400	8900	6850	5050	4250	608
B.	3	3	1	1	1	—	—
E.	1	2	1	—	—	—	1
M.	—	—	—	—	—	—	—
J.	—	—	—	—	—	—	—
St.	2	4	4	3	2	2	5
S.	59	61	55	46	50	38	53
L.	26	21	32	42	42	56	35
Mon.	7	9	7	8	5	4	6

(in Prozenten)

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, daß die polynukleären Leukocyten gegen Thorium X am empfindlichsten sind. Sowohl Vermehrung als auch Verminderung der Leukocyten geschieht hauptsächlich auf Kosten der polynukleären Zellen. Die Zahl der Lymphocyten nimmt natürlich auch ab, aber diese Verminderung ist prozentual viel geringer als die der Leukocyten. In den letzten beiden Tagen war es bei dem vierten Versuch überhaupt unmöglich, die Leukocytenzahl festzustellen. Nur im Ausstrich waren noch einige Lymphocyten zu finden, aber keine polynukleären Zellen. Die basophilen und eosinophilen Zellen verschwinden am 3. oder 4. Tage nach der Injektion. Dagegen scheinen die Monocyten eine viel größere Widerstandsfähigkeit zu besitzen. Das entspricht der von Schilling geäußerten Ansicht, daß die Monocyten nicht vom Knochenmark, sondern vom endothelialen Apparat stammen.

Zusammenfassung.

Meine Versuche ergaben folgendes:

Kleine Dosen von Thorium X üben keinen Einfluß auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen aus.

Eine Beeinflussung der Senkungsgeschwindigkeit erfolgt aber durch große, schädigende Dosen und zwar im Sinne einer stark ausgesprochenen Beschleunigung. Die Senkungsbeschleunigung tritt aber nicht unmittelbar nach der Injektion, sondern erst am 1. und 2. Tage ein. Sie verläuft in ihrem Außmaße parallel mit einer Leukopenie; aber die Leukopenie kann nicht als die Ursache der Senkungsbeschleunigung aufgefaßt werden, weil die Zahl der Leukocyten zu gering im Verhältnis zu der Zahl der Erythrocyten ist, um die Senkung irgendwie physikalisch beeinflussen zu können. Außerdem wird bei den Infektionskrankkeiten, bei welchen Leukocytose sowohl als Leukopenie vorkommen, fast immer die Senkungsbeschleunigung beobachtet. In meinen Versuchen ist die Senkungsbeschleunigung als sekundäre Erscheinung infolge der Schädigung der anderen Organe aufzufassen. In erster Linie kommt die Schädigung des Knochenmarkes in Frage. Von großer, wenn auch nicht so tief greifender Bedeutung ist nach meiner Ansicht die Schädigung des Gefäßsystems, besonders der Kapillaren.

Eine direkte ladungsändernde Einwirkung des Thorium X auf die Erythrocyten läßt sich nicht erweisen.

Auch ich konnte als Nebenbefund feststellen, daß die weißen Blutzellen, die vom Knochenmark abstammen, zuerst und am stärksten geschädigt werden. Die Lymphocyten und Monocyten sind viel widerstandsfähiger.

Literatur.

1. Abderhalden, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1922, Bd. 193. — 2. Derselbe, Fermentforschung 1920, 4. — 3. Arneth, D.m.W. 1913, Nr. 16. — 4. Auberlin u. Delamose, Ebenda 1908, Nr. 47. — 5. Bechold-Reiner, M.m.W. 1920, Nr. 31. — 6. Brill u. Zehner, B.kl.W. 1912, Nr. 27. — 7. Büscher, Ebenda 1921, Nr. 14. — 8. v. Domarus, Strahlenther. Bd. 4. — 9. v. Domarus u. Salle, B.kl.W. 1922, Nr. 43. — 10. Dreifuss-Hecht, M.m.W. 1922, Nr. 21. — 11. Fårhaeus, Biochem. Zschr. 1918, 89. — 12. Freund-Henschke, D.m.W. 1924, Nr. 5. — 13. Frisch-Starlinger, M.Kl. 1921, Nr. 38 u. 39. — 14. Gragert, Arch. f. Gyn. Bd. 118, H. 2. — 15. Gudzent, Grundriß z. Studium d. Radiumther. 1919. — 16. Höber, D.m.W. 1920, Nr. 16. — 17. Höber-Mond, Kl.W. 1922, Nr. 49. — 18. Kürten, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1920, 185. — 19. u. 20. Linzenmeier, Ebenda Bd. 181 u. 186. — 21. London, B.kl.W. 1908, Nr. 47. — 22. Löhr, W. u. H., Zschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29. — 23. Löhr, H., Kl.W. 1922, Nr. 10. — 24. v. Mikulicz-Radecki, Zbl. f. d. Gyn. 1923, Nr. 27. — 25. Pappenheim u. Plesch, Zschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 12. — 26. Plaut, M.m.W. 1920, Nr. 10. — 27. Popper-Wagner, M.Kl. 1920, Nr. 36. — 28. Risse, Zbl. f. d. Gyn. 1923, Nr. 27. — 29. Rosenow, Zschr. f. exp. Med. Bd. 3. — 30. Runge, M.m.W. 1920, Nr. 33. — 31. Schemansky, Ebenda 1920, Nr. 43. — 32. Silva Mello, Strahlenther. Bd. 6. — 33. Starlinger, Biochem. Zschr. Bd. 114 u. Bd. 122. — 34. Walkoff, M.m.W. 1913, Nr. 36. — 35. Westergren, Ergeb. d. inn. Med. 1924, Bd. 26. — 36. Vorschütz, Zschr. f. kl. Med. 1923, Bd. 97.

Lebenslauf.

Ich bin am 18. Mai 1899 in Troisk als Sohn des Kaufmanns Muhamedjan Valeeff geboren. Bis Frühling 1918 besuchte ich das Realgymnasium in Tschelabinsk und erlangte mein Reifezeugnis dortselbst. Vom Herbst 1918 bis Ende 1921 studierte ich mit Unterbrechungen 5 Semester Medizin an den Universitäten Tomsk und Irkutsk. Im März 1922 trat ich in Deutschland ein, um mein Studium zu vollenden und wurde, nachdem ich 1 Semester als Hospitant gehört hatte, im Oktober 1922 an der medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin immatrikuliert. Dabei wurde mir aus meiner früheren Studienzeit 1 Semester angerechnet.

An derselben Universität habe ich am 16. Mai 1924 die ärztliche Vorprüfung vollständig bestanden und dortselbst mein ärztliches Staatsexamen am 21. Januar 1927 beendet.